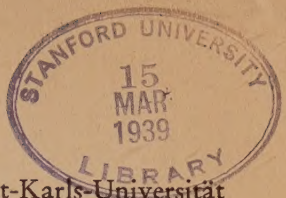
Lane Medical Library



Aus dem Pharmakologischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität
zu Heidelberg.
Direktor: Professor Dr. Fr. Eichholtz.

Über die antiketogene Wirkung von Nahrungsstoffen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruprecht - Karls - Universität
zu Heidelberg.

Vorgelegt von

Else Beyler

1938

Pilger-Druckerei G. m. b. H., Speyer a. Rh.

Dekan: Prof. Dr. R u n g e.
Referent: Prof. Dr. E i c h h o l t z.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Über die antiketogene Wirkung von Nahrungsstoffen.

Nach allgemeiner Auffassung, die besonders von Naunyn[1]) begründet wurde, entstehen die Azetonkörper durch unvollständige Verbrennung der Fette. Während diese physiologischerweise nach dem Schema der β-Oxydation (Knoop)[2]) verbrannt werden zu Kohlensäure und Wasser, bleibt dieser Abbau, unter pathologischen Bedingungen, bei der Stufe der β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure stehen. Die Bildung der Azetonkörper aus Fettsäuren wird bekanntlich durch gleichzeitige Eiweißzufuhr außerordentlich verstärkt. Unter bestimmten extremen Bedingungen können auch die Eiweißkörper ketogen wirken.

Seit langem ist bekannt, daß man das Auftreten von Azetonkörpern durch Zufuhr von Kohlehydrate verhindern kann: Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlehydrate. Entzieht man gesunden Versuchspersonen vollständig die Kohlehydrate, so kann bei geeigneter Versuchsanordnung experimentell ein Zustand hervorgerufen werden, der von der Azidosis des Diabetikers nicht zu unterscheiden ist. Einfacher ist der gleiche Zustand der Azidosis experimentell im Tierversuch zu erreichen, wenn man durch Zufuhr von Phloridzin eine äußerste Verarmung der Versuchstiere an Kohlehydrate herbeiführt.

Eine weitere Möglichkeit der Verbrennung der intermediär entstehenden Azetonkörper ist die Zufuhr von Insulin. Der Mechanismus der Insulinwirkung ist noch nicht vollständig geklärt. Die einen stellen sich vor, daß durch Zufuhr von Insulin sowohl Glykogenbildung als auch Zuckerverbrennung beschleunigt werden (Lesser, Dale, Best)[3]). Nach anderen Autoren greift Insulin aber auch unmittelbar in den Fettstoffwechsel ein. Und zwar soll nach Wertheimer[4]) Insulin die Umwandlung von Fett in Kohlehydrate fördern und gleichzeitig auf die Fettmobilisierung in den Fettdepots einwirken.

Der biologische Sinn der Entstehung von Azetonkörpern bei einer solch großen Reihe der verschiedensten Krankheiten ist bis heute

---

[1]) Naunyn B, Der Diabetes mellitus, 2. Aufl. Wien 1906.
[2]) Knoop F, Beitr. chem. Phys. u. Path., B 6, 150 (1905).
[3]) E. J. Lesser, Biochem. Zeitschr., B 153, 39 (1926). Best, Dale, Hoet a. Marks. Proc. soy. Soc. Lond., B 100, 39 (1926).
[4]) Wertheimer E, Pflügers Archiv, B 213, 298 (1926).

noch völlig dunkel. Man begnügt sich ganz allgemein damit, auf die toxischen Folgen einer solchen Überlastung mit azidotisch wirkenden Säuren hinzuweisen, sie als Symptome eines ernsten pathologischen Zustandes aufzufassen, obwohl der Bildung von Ketonkörpern im Komplex des Entzündungsvorganges und damit einer zweckmäßigen Abwehrreaktion unzweifelhaft eine Bedeutung zukommt.

Vom praktischen Gesichtspunkt aus ist es wichtig, diejenigen Stoffe zu kennen, die eine antiketogene Wirkung besitzen.

Embden und Wirth[5]) fanden in Durchströmungsversuchen an der isolierten Leber, daß n-Valeriansäure, Amino-n-Capronsäure, in geringem Grade auch Isobutylessigsäure, die Bildung von Azetessigsäure aus Isovaleriansäure und Capronsäure hemmen. Milchsäure und Alanin hatten nur geringen Einfluß auf die Azetessigsäurebildung, ebenso der Traubenzucker. Embden und Loeb[6]) untersuchten die Bildung von Azetessigsäure aus Essigsäure gleichfalls an der durchströmten Leber und fanden eine Hemmung in der glykogenreichen Leber. Hemmend wirkten ferner n-Valeriansäure und Propionsäure.

Weiß und Altei[7]) untersuchten die zersetzende Wirkung der Hefezellen auf Azetessigsäure und fanden, daß Maltose und Glukose nur in geringem Maße, Traubenzucker, Fruktose und Galaktose dagegen deutlich den Abbau von Azetessigsäure fördern. Besser noch aber wirkten in solchen Hefeversuchen die Abbauprodukte des Traubenzuckers wie Glycerin, Brenztraubensäure und besonders Azetaldehyd, auf den diese Autoren letzten Endes die Wirkung des Traubenzuckers zurückführen. Nach ihnen soll der Azetaldehyd mit Essigsäure in Reaktion treten. Man schloß nun daraus, daß auch in dem menschlichen Organismus Zuckerabbauprodukte mit β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure reagieren, wobei Stoffe entstehen, die leichter abgebaut werden können.

Für praktische Zwecke der Azidosistherapie scheinen diese Substanzen wenig in Frage zu kommen. Thomas[8]) gibt allerdings an, daß bei 2 Diabetesfällen nach Verabreichung von Glycerin die Azetonkörper und der Zucker im Urin verschwanden. — Auch Dioxyaceton, das als Oxantin im Handel war, wurde von Fischer empfohlen und von Großmann und Pollak[9]) angewendet. Sie fanden sowohl beim normalen als auch beim diabetischen Menschen nach Dioxyaceton einen geringeren Blutzuckeranstieg als nach Traubenzucker. Bei hohem Blutzuckergehalt wurde nach kurzem Anstieg eine bedeutende Herabsetzung beobachtet unter gleichzeitig günstiger

[5]) Embden G u. Wirth J, Biochem. Zeitschr., B 27, 1 (1910).
[6]) Embden und Loeb A, Zeitschr. f. Phys. Chem., B 88, 246 (1913).
[7]) Weiß St u. Altei M, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., B 47, 606 (1925).
[8]) Thomas H M, Bull of J. Hopkins hosp., B 35, Nr 401, S. 201 (1924).
[9]) Großmann M u. Pollak St, Kli Wo 1928, S. 211.

Beeinflussung der Azidose. — Rabinowitch[10]) bemerkte nur Absinken des Blutzuckers. Anscheinend hat das Dioxyaceton nicht ganz den Erwartungen in der Praxis entsprochen, da es wieder aus dem Handel zurückgezogen wurde.

Der Traubenzucker selbst, der in reiner Form oder in Nahrungsmitteln bei der Behandlung gewisser Formen der Azidosis, der besonders leicht schwangere Frauen und Kinder unterliegen, gute Dienste leistet, ist zur Behandlung der diabetischen Azidosis aus leicht ersichtlichen Gründen nur für kurze Zeit zu gebrauchen.

Von Grafe[11]) wird angegeben, daß die Karamelisierungsprodukte des Trauben- und Rohrzuckers einen günstigen Einfluß auf die Azidose des Diabetikers haben, gleichzeitig aber keinen oder nur einen unwesentlichen Blutzuckeranstieg verursachen. Kerb und Kerb-Etzdorf[12]) weisen darauf hin, daß die wirksamen Substanzen dieser Karamele Anhydride des Zuckers, Glukosane sind (besonders α-Glukosan aus Glukose, Laevoglukosan aus β-Glukose). Kerb konnte bei Darreichung von Tetraglukosan in hohen Dosen (100 g) eine antiketogene Wirkung feststellen. Auch Nonnenbruch[13]) weist darauf hin, daß die Zuckeranhydride, besonders das Saccharosan, eine unschätzbare Bereicherung in der Diabetestherapie darstellten. Er fand, daß Saccharosan, Glukosan und Lävoglukosan sowohl die Hungerazidosis als auch die diabetische beeinflussen. Allerdings stieg in seinen Versuchen der Blutzucker immer etwas an, im Harn trat jedoch keine vermehrte Glycosurie auf.

Hédon[14]) untersuchte das unter dem Namen „Salabrose" hergestellte Tetraglukosan und stellte fest, daß es Glykogenbildner ist. Den Diabetes von 3 pankreaslosen Hunden konnte er damit nicht beeinflussen.

Wagner[15]) berichtet, daß nach Zulagen von 100 g Salabrose pro Tag die Azetonkörperausscheidung zurückging, der Blutzucker aber gar nicht, der Harnzucker nur geringfügig vermehrt war. Nur bemerkt er unangenehm störende Reizerscheinungen in Magen- und Darmtraktus.

Nach Kaufmann[16]) führt Salabrose immer zu einer, wenn auch geringfügigen Blutzuckererhöhung. Hohe Dosen führen zwar leicht zu Magen-Darmerscheinungen, die aber durch langsame Gewöhnung zu umgehen sind. Er konnte indessen, im Gegensatz zu anderen Autoren, in 3 Fällen bei einer Dosis von 20—45 g pro die keine

---

[10]) Rabinowitch J M, J. of biol. chem., B 25, 45 (1927).
[11]) Grafe E, Verhdlg. d. Dtsch. Kongr. f. inn. Med., B 31, 532 (1914) Münch. Woschr. 1914, Nr 26, S 1433.
[12]) Kerb J u. Kerb-Etzdorf E, Biochem. Zeitschr., B 144, S. 160.
[13]) Nonnenbruch W, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., B 48, 231 (1926).
[14]) Hédon E, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., B 96, Nr 10 (1927).
[15]) Wagner F, Med. Klinik Jg. 23, 84 (1927).
[16]) Kaufmann E, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., B 60, 116 (1928).

antiketogene Wirkung feststellen, bei unverändertem Harnzucker. In 3 anderen Fällen wurde nur die Glycosurie herabgesetzt. Er wies auf die Möglichkeit salabroseresistenter Fälle hin.

Das Glukoson, ein Keto-Aldehydzucker, das in täglichen Gaben von 50—100 g als Syrup gereicht wurde, brachte nach Thannhauser und Jenke[17]) in 3 schweren Diabetesfällen Zucker und Azetonkörper im Harn zum Verschwinden. Nur der schlechte Geschmack und starke Diarrhöen bei manchen Patienten machten die Anwendung unmöglich.

Ferner wurde in der Diabetestherapie der d-Sorbit angewendet. Kaufmann benützte das Handelspräparat „Siazucker". Es hat der Salabrose gegenüber den Vorzug des besseren Geschmacks, bewirkt aber bei größeren Dosen geringe Steigerung von Glykämie und Glykosurie, ohne jedoch von entscheidender Wirkung zu sein auf die Azidosis. Auch führt es zu Durchfällen.

Thannhauser und Meyer[18]), die Sorbit als „Sionon" anwendeten, schlagen Sionon vor als Zuckerersatz beim Diabetes, weil es nach ihren Versuchen nur bei gleichzeitig bestehender Ketonurie den Harnzucker vermehrt.

Auch Payne und Mc Cance[19]) stellten bei Sionon keine antiketogene Wirkung fest. Sie weisen nur darauf hin, daß Sionon den Blutzucker weniger erhöht als Glukose und deshalb als Süßmittel bei Diabetikern geeignet sei.

Ähnlich wie Zuckeranhydride wirken nach Hösslin und Pringsheim[20]) Anhydride der Stärke, die Polyamylosen. Diese Autoren fanden, daß ebenso wie bei den Glukosanen auch hier die Zuckerausscheidung nicht gesteigert war, die Azetonurie vermindert wurde. Leider beeinträchtigen ebenfalls Magen- und Darmbeschwerden den Wert des Mittels.

Antiketogen wirken demnach, wenn auch nicht regelmäßig, die Glukosane, vor allem die Salabrose, ferner das Glukoson und die Polyamylosen. Die praktische Verwendung dieser Stoffe scheitert jedoch an den unangenehmen Reizwirkungen von Seiten des Magen-Darmkanals. Der Sorbit macht zwar geringere Reizerscheinungen, hat aber auch keine antiketogene Wirkung und ist nur als Zuckerersatzmittel beim Diabetes zu verwenden.

Da die Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl nicht nach dem Knoop'schen Schema der β-Oxydation zu Ketonkörpern abgebaut werden, versuchten amerikanische Forscher (Heft, Hattie u. a.)[21])

---

[17]) Thannhauser S Z u. Jenke M, Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., B 110, 300 (1925).

[18]) Thannhauser S J und Meyer K H, Münch. Med. Wo. 1929 I. S. 356.

[19]) Payne W, Lawrence R D und Mc Cance R A, Lancet 1933 II. S. 1257.

[20]) v. Hoesslin H und Pringsheim H, Münch. Med. Woschr. Jg 74, Nr 3, S. 95. (1927).

[21]) Heft, Hattie, Kahn u. Gies, J. of pharm. a. exp. th., B 25, Nr 2, S. 153 (1925).

mit „Intarvin", einem synthetischen Fett mit ungerader C-Atomzahl, den Diabetes zu beeinflussen und konnten bei diesem Fett keine ketogene Wirkung feststellen. Auch Uhlmann[22]) stellte bei Ersatz des gewöhnlichen Fettes durch „Diafett", ein intarvinähnliches Fett mit ungerader C-Atomzahl, bei Diabetikern ein starkes Absinken der Ketonurie fest. Er bemerkt jedoch, daß der schlechte Geschmack des Diafettes sehr störend sei. Derartige Präparate haben sich in der Praxis wegen ihres hohen Preises nicht durchgesetzt.

Für die praktische Behandlung der Azidosis wäre viel gewonnen, wenn man mit einfachen Nahrungsmitteln die gleiche Wirkung erzielen könnte, wie mit den oben erwähnten synthetischen oder denaturierten Zuckern und Zuckerabkömmlingen.

Aus diesem Grunde haben wir eine Reihe von Früchten, Fruchtsäften und Gemüsen auf ihre antiketogene Wirkung untersucht.

Methode.

Frühere Tierversuche über antiketogen wirkende Stoffe sind hauptsächlich am pankreasdiabetischen Hund ausgeführt worden. (Baer, Shaffer)[23]).

Ein großer Fortschritt wurde erzielt, als amerikanische Autoren (Levine und Smith, Anderson)[24]) zu einem bequemeren Versuchstier, der weißen Ratte, übergingen. Diese Methode erwies sich auch in unseren Händen als besonders brauchbar.

Wir bestimmten zunächst die zur Erzielung einer starken Ketonurie notwendige Phloridzindosis. Als Grundkost gaben wir die stark ölhaltigen Sonnenblumenkerne, und zwar für jedes Tier täglich 5 g. Das nötige Wasser (10 ccm) erhielten die Tiere täglich abgemessen in besonderen Behältern, die eine Verschmutzung oder einen Verlust unmöglich machten.

Von Phloridzin stellten wir uns eine Emulsion in Olivenöl her und zwar so, daß 25 mg in 1 ccm Öl verrieben wurden. Für jeden Versuch nahmen wir 3 Tiere von möglichst gleichem Gewicht. Um die pro Tier verbrauchte Futter- und Wassermenge genau zu kontrollieren, wurden die Ratten während des Versuchs in Einzelkäfigen gehalten. Das Phloridzin wurde stets abends um dieselbe Zeit subkutan injiziert. Am Tage nach der ersten Injektion wurden die Tiere dann auf die oben erwähnte Diät gesetzt. Am 3. Tage bestimmten wir zum ersten Mal die Azetonkörper im Urin. Um Urin zu gewinnen, gingen wir so vor: Die Ratten bekamen morgens 5 ccm destilliertes Wasser pro 100 g Körpergewicht mit der Schlundsonde.

---

[22]) Uhlmann R, Dtsch. Arch. f. klin. Med., B 161, 165 (1928).

[23]) Baer J, Arch. f. exp. Pharm., 51, 271 (1904). Shaffer P A, J. of biol. Chem. 47, 433 (1921).

[24]) Anderson, A B a. Anderson M D, Biochem. Journ. 1927, 21 II, S. 1398.

Anschließend wurde der 5-Stunden-Urin von den jeweils zusammengehörenden 3 Ratten gesammelt und gemessen. Dies wurde über 5 Tage durchgeführt, bei der gleichen Grundkost und Phloridzindosis. Wir verzichteten auf einen getrennten quantitativen Nachweis von β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure und Azeton und bestimmten nach van Slyke die Gesamtazetonkörper (Ges.-Az.K.) in 5 ccm Harn durch Wägung des bei der Aufarbeitung erhaltenen Quecksilberniederschlags. Wir führten wiederholt Doppelbestimmungen aus und fanden eine durchschnittliche Differenz von 0,37 mg zwischen den beiden Urinproben.

Zunächst machten wir Versuche, bei denen die Tiere lediglich 1 ccm der Phloridzin-Emulsion bekamen neben der oben erwähnten Diät (s. Tab. I).

Tabelle I.

Beginn des Versuchs	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6. Tag
28. XII. 36	3	Harnmenge in ccm	11,5	8	6	—
„	„	Ges.-Az.K. in mg	5,7	15,7	11,9	—
18. I. 37	3	Harnmenge in ccm	7	4,9	5,3	—
„	„	Ges.-Az.K. in mg	5,6	2,9	1,3	—
23. I. 37	3	Harnmenge in ccm	11,5	7	3,9	—
„	„	Ges.-Az.K. in mg	15,4	22,5	1,4	—
1. III. 37	3	Harnmenge in ccm	4,6	6,3	4,4 Blut im	4,3 Harn
„	„	Ges.-Az.K. in mg	24,5	4,8	9,5	14,2

Den gleichen Versuch machten wir mit der halben Phloridzindosis (s. Tab. II). Hierbei wurde zunächst ein Phloridzinstoß mit 2mal je 1 ccm an den ersten beiden Tagen gemacht, vom 3. Versuchstag ab wurde jeweils 0,5 ccm Phloridzinemulsion injiziert.

Tabelle II.

Beginn des Versuchs	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15. Tag
20. II. 37	3	Harnmenge in ccm	3,8	6,5	12,2	13,5	14,8	13,8	15,0	15,0	12,2	11,7	10,2	12,3	12,7
„	„	Ges.-Az.K. in mgr	1,2	1,3	1,7	0,48	0,49	0,92	1,0	0,5	1,7	1,2	0,7	0,4	0,4

Die Dosis von 0,5 ccm Phloridzinemulsion wird erstaunlich gut und über lange Zeiträume vertragen und führt zu einer gleichmäßigen Ausscheidung von Azetonkörpern.

Die Dosis von 1 ccm Phloridzin machte jedoch bei allen Tieren schwere toxische Erscheinungen. Zunächst sei erwähnt, daß wir diese Versuche nur 3 Tage, einmal auch 4 Tage durchgeführt haben, weil diese Tiere fast alle einen schwerkranken Eindruck machten. Einige waren so schwer geschädigt, daß sie noch im Verlauf der ersten beiden Tage nach Beendigung dieses Versuchs eingingen. Die anderen erholten sich nur sehr langsam wieder. Als äußere Zeichen des schlechten Befindens seien erwähnt: das struppige Fell, eine starke Gewichtsabnahme und eine geringe Nahrungsaufnahme. Die Diurese wurde zusehends schlechter. Verschiedentlich war der Urin blutig gefärbt.

Bemerkenswert ist weiter, daß die Ausscheidung von Azetonkörpern nach hohen Dosen von Phloridzin in den einzelnen Versuchen von Tag zu Tag wechselt, man erhält bald hohe, bald niedere Werte, ohne äußeren Anlaß. Ganz allgemein indessen macht man die Beobachtung, daß die Azetonkörperbildung rapide abnimmt, wenn der Zustand der Tiere schlechter wird. Dies äußert sich besonders auch in der Diurese. Wir haben es infolgedessen für notwendig gefunden, genaue Angaben über die Ausscheidung der zugeführten Wassermengen anzufügen, da sie ein Zeichen für den Gesamtzustand der Tiere ist.

Man sollte erwarten, daß gegen Ende der hohen Phloridzingaben die Ketonurie stärker wird, da immer weniger Kohlehydrate zur Verbrennung zur Verfügung stehen. Das Gegenteil ist aber der Fall und man hat den Eindruck, daß der Körper in solchen Fällen nicht mehr die Kraft aufbringt zur Bildung von Azetonkörpern, ebenso wie in einem solchen Zustand die Fähigkeit der Entzündungsreaktion verloren geht.

Für die Interpretation unserer Versuche ist diese Beobachtung von grundlegender Bedeutung. Ein Abfall der Ausscheidung von Ketonkörpern, den man zunächst geneigt wäre auf eine antiketogene Wirkung der verabreichten Stoffe zurückzuführen, kann ebenso durch ein toxisches Versagen der Ketonkörperbildung herbeigeführt sein. Daher ist der Gesamtzustand der Tiere während der Untersuchung

von Nahrungsstoffen auf die antiketogene Wirkung von grundlegender Bedeutung. Nur dann kann eine antiketogene Wirkung angenommen werden, wenn der Gesamtzustand sich nicht wesentlich verschlechtert hat, wenn die Diurese gut ist, und sonst keine Zeichen der toxischen Schädigung, wie sie oben erwähnt wurden, zu erkennen sind.

Bei stark antiazidotisch wirkenden Nahrungsstoffen, wie etwa Zucker, Bananen und Äpfeln ist eine solche Entscheidung außerordentlich einfach. In anderen Fällen aber kann eine Entscheidung zwischen antiketogener Wirkung und Versagen der Ketonkörperbildung recht schwierig werden.

I.

Wir haben uns zunächst mit der Frage beschäftigt, welche Dosen von Traubenzucker unter unseren Versuchsbedingungen als wirksam anzusehen sind. Die zugeführten Traubenzuckermengen wurden jeweils in 5 ccm destilliertem Wasser gelöst und abends mit der Schlundsonde verabreicht.

Unwirksam sind Dosen zwischen 0,25 und 0,5 g Traubenzucker.

Tabelle III.

Beginn des Versuchs	Zulage	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6.	7. Tag
6. III. 37	0,25 g Traubenzucker	3	Diurese in ccm	12,3	15	12,8	14,8	11,5
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	0,2	2,1	0,7	5,2	1,6
23. I. 37	0,33 g Traubenzucker	3	Diurese in ccm	10	12,4	11,7	10,5	10,8
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	1,9	1,9	7,1	5,9	7,2
27. II. 37	0,5 g Traubenzucker	3	Diurese in ccm	12	12,4	10,9	8,3	7,8
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	1,9	7,5	0,2	0,3	2,2

Sämtliche Tiere sahen mit jedem Tag schlechter aus, besonders die, die nur 0,25 bezw. 0,33 g bekommen hatten.

Bei einer Dosis von 1 g läßt sich gelegentlich bereits eine antiketogene Wirkung erkennen.

Tabelle IV.

Beginn des Versuchs	Zulage	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6.	7. Tag
24. II. 37	1 g Traubenzucker	3 v.4.Tag ab: 2*)	Diurese in ccm	11,8	10,3	10,0	8,8	8,7
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	4,9	9,5	3,2	5,0	13,3
2. III. 37	1 g Traubenzucker	3	Diurese in ccm	12,6	10,1	21,0	10,5	13,1
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	0,2	0,7	1,5	1,0	0,7

*) 1 Tier tot durch Sondenfütterung.

In beiden Versuchen hat sich der Zustand der Tiere in den letzten Versuchstagen deutlich verschlechtert.

Sicher ist die Wirkung bei 2,0 g Traubenzucker.

Tabelle V.

Beginn des Versuchs	Zulage	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6.	7. Tag
29. III. 37	2 g Traubenzucker	3 v. 3. Tag ab: 2	Diurese in ccm	7,8	7,3	6	6,5	6,7
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	1,2	1,1	1,0	2,1	1,0
6. IV. 37	2 g Traubenzucker	3	Diurese in ccm	4,2	10,8	11,1	10,0	8
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	0,4	0,1	0,4	0,6	0,6

Im Vergleich mit den vorhergehenden Versuchen war der Allgemeinzustand dieser Ratten am Schlusse des Versuchs durchschnittlich gut.

II.

Anschließend haben wir uns mit der Frage beschäftigt, ob die natürlichen Nahrungsmittel durch ihren Gehalt an Kohlehydrate antiketogen wirken.

Zunächst sei kurz erwähnt, daß alle Obstsorten und Gemüse, bezw. deren Säfte, die wir untersuchten, abends gleichzeitig mit dem

Phloridzin gegeben wurden. Die anderen Versuchsbedingungen wurden, wie oben beschrieben, beibehalten. Wir besprechen zuerst die von uns untersuchten Früchte und Fruchtsäfte.

1. Äpfel.

Wir legten der Grundkost 4 g, bezw. 8 g Äpfel pro Ratte zu. Schalen und Kerngehäuse wurden vorher entfernt. So vorbereitete Äpfel wurden dann ausgepreßt, und in 2 weiteren Versuchen wurde die Wirkung von 8 ccm Apfelsaft, bezw. 8 g Apfelpreßrückstand untersucht. Aus der Tabelle VI. geht hervor, daß die antiazidotische Dosis von Äpfeln 8,0 g beträgt, während 4,0 g ungenügend sind. 8 ccm unvergorener Apfelsaft genügen ebenfalls nicht, um die Azetonkörper verschwinden zu lassen.

Der nach Auspressung des Apfelsaftes gewonnene Rückstand war in einem Versuch dagegen in einer Dosis von 8,0 g schon deutlich wirksam. Wir konnten nur 2 Tiere in diesen Versuch nehmen, weil das 3. schon während der zweitägigen Vorbehandlung den Preßrückstand nicht mehr fraß. Es hat den Anschein, daß die antiazidotische Substanz weniger im Apfelsaft als vielmehr im Preßrückstand ist.

Tabelle VI.

Beginn des Versuchs	Zulage	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6.	7. Tag
17. III. 37	4,0 g Äpfel	3	Diurese in ccm	11,7	10,0	13,8	17,1	13,7
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	2,5	3,4	3,9	6,2	2,0
31. III. 37	8,0 g Äpfel	3	Diurese in ccm	15,5	21,2	19,5	17,4	17,1
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	0,7	0,4	0,3	0,2	0,2
9. V. 37	8 ccm Apfelsaft	3	Diurese in ccm	25,1	27,7	25,1	22,2	18,3
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	7,5	3,9	3,6	3,5	7,8
5. V. 37	8,0 g Apfelpreßrückstand	3	Diurese in ccm	12,2	11,7	15,0	15,5	15,1
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	0,0	0,0	4,2	4,4	0,0

Der Allgemeinzustand sämtlicher Apfeltiere war während des ganzen Versuchs durchweg gut, was sich vor allem auch in nur geringfügiger Gewichtsabnahme äußerte. Dies trifft in besonderem Maße zu für die Ratten, die 8,0 g Äpfel, bezw. 8,0 g Preßrückstand bekommen hatten.

2. Bananen.

Nach einem Versuch mit 2,0 g Bananen, auf dessen Wiedergabe wir verzichten, legten wir in zwei Versuchsreihen der Grundkost jeweils 4,0 g Bananen pro Tier zu. Hierdurch wurden die Azetonkörper praktisch zum Verschwinden gebracht, abgesehen von einer unbeträchtlichen Mehrausscheidung am 4. Tag des zweiten Versuchs. (s. Tab. V). Ferner sei erwähnt, daß sich in keinem anderen Versuch die Tiere bis zum Schluß in so vorzüglichem Allgemeinzustand befanden wie gerade in diesen beiden Versuchen. Die gute Diurese, ein nur geringer Gewichtsverlust, der wohl auf die knappe Bemessung des Futters zurückzuführen ist, und selbstverständlich auch die minimale Azetonkörperausscheidung sprechen dafür, daß wir mit 4,0 g Bananen die wirksame antiazidotische Dosis erreicht haben.

Tabelle VII.

Beginn des Versuchs	Zulage	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6.	7. Tag
16. III. 37	4,0 g Bananen	3	Diurese in ccm	15,1	18,5	20,1	19,7	18,4
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	0,3	0,7	0,0	0,3	0,3
2. IV. 37	4,0 g Bananen	3	Diurese in ccm	9,6	10,6	10,4	12,2	14,5
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	1,1	3,7	0,0	0,0	0,5

3. Birnensaft (unvergoren).

Unsere Versuche mit 4, 8 und 12 ccm Birnensaft lassen ohne weiteres erkennen, daß 4 ccm Birnensaft keinen Einfluß auf die Azidosis haben. 8 ccm Saft sind schon wirksamer, können jedoch einen stärkeren Anstieg am 4. Tag nicht verhüten. Mit 12 ccm haben wir die sicher wirksame Dosis erreicht. Die Azetonkörper sind praktisch verschwunden, auch die anderen Faktoren, wie Gewicht, Diurese und Aussehen der Tiere, sprechen hierfür. Im Gegensatz dazu war der Allgemeinzustand der Tiere mit 4 ccm, in geringerem Grade auch derjenigen mit 8 ccm Birnensaft gegen Ende des Versuchs deutlich schlechter. (s. Tab. VIII).

Tabelle VIII.

Beginn des Versuchs	Zulage	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6.	7. Tag
17. IV. 37	4 ccm Birnensaft	3	Diurese in ccm	10,6	7,7	7,5	6,5	7,5
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	9,1	2,9	13,0	4,1	9,4
21. IV. 37	8 ccm Birnensaft	3	Diurese in ccm	14,5,	13,1	11,7	11,2	13,5
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	4,2	8,5	1,2	0,5	0,5
29. IV. 37	12 ccm Birnensaft	3	Diurese in ccm	18,0	18,8	22,5	25,5	25,6
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	0,6	0,4	0,3	0,5	0,0

4. Heidelbeersaft (unvergoren).

Eine sicher antiazidotische Wirkung konnten wir weder mit 4 ccm noch mit 8 ccm Heidelbeersaft erzielen. In Anbetracht der unterschiedlichen Reaktion der einzelnen Ratten auf Ploridzin, die ja bereits in unseren ersten Versuchen zum Ausdruck kommt, ist es nicht angängig, das bessere Aussehen der Tiere mit 8 ccm Heidelbeersaft ohne weiteres einer Schutzwirkung des Heidelbeersaftes zuzuschreiben. Vielmehr ähneln die Versuche auch in bezug auf den Zustand der Tiere während und nach Beendigung des Versuchs weitgehend den zuerst mitgeteilten Phloridzinversuchen ohne Zulagen zur Grundkost (s. Tab. IX).

Tabelle IX.

Beginn des Versuchs	Zulage	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6.	7. Tag
3. IV. 37	4 ccm Heidelbeersaft	3	Diurese in ccm	15,3	10,1	8,7	7,6	7,6
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	7,2	9,0	5,3	5,9	1,6
8. IV. 37	8 ccm Heidelbeersaft	3 v.5.Tag ab: 2*)	Diurese in ccm	13,7	11,4	7,4	7,5	7,7
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	9,6	2,2	3,9	5,6	12,6

5. Apfelsinensaft.

Zwischen 4 und 8 ccm Apfelsinensaft fanden wir in unseren Versuchen keinen greifbaren Unterschied. Die Azetonkörperausscheidung ist in beiden Versuchen ziemlich hoch. Das Bemerkenswerte daran ist nun, daß der Verlauf der Gewichtskurve, die Menge des aufgenommenen Futters und die Diurese eine intensive Schutzwirkung des Apfelsinensaftes demonstrieren, so daß in dieser Hinsicht nur geringe Unterschiede z. B. gegenüber den Bananentieren zu bemerken sind, während in bezug auf Azetonkörperausscheidung Bananen und Apfelsinen gänzlich verschieden wirken. Auf der anderen Seite verhalten sich die Apfelsinentiere in bezug auf Azetonkörperausscheidung ganz ähnlich wie z. B. die Tiere, denen wir Kopfsalat und Rhabarber als Zulagen gaben, obwohl hier das Allgemeinbefinden (Freßlust, Gewicht, Diurese) völlig verschieden war (s. Tab. X).

Tabelle X.

Beginn des Versuchs	Zulage	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6.	7. Tag
12. IV. 37	4 ccm Apfelsinensaft	3	Diurese in ccm	9,3	11,4	13,6	15,0	16,7
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	2,0	6,0	13,4	7,0	15,3
24. IV. 37	8 ccm Apfelsinensaft	3	Diurese in ccm	13,2	13,1	18,1	18,1	13,8
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	0,4	2,0	12,4	5,2	1,6

6. Traubensaft (unvergoren).

Die wirksame Dosis des Traubensaftes liegt, wie einwandfrei aus den Versuchen (s. Tab. IX) hervorgeht, bei 8 ccm. Der Allgemeinzustand besonders der Tiere mit 8 ccm Traubensaft war während des ganzen Versuches gut. Auffallend war die geringe Wasseraufnahme der letzteren Tiere über Tag. Hierdurch läßt sich vielleicht der geringe diuretische Effekt des mit der Schlundsonde gegebenen Wassers erklären.

Tabelle XI.

Beginn des Versuchs	Zulage	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6.	7. Tag
26. IV. 37	4 ccm Traubensaft	3	Diurese in ccm	17,2	19,2	14,5	11,8	17
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	2,9	11,1	11,1	7,6	2,1
1. V. 37	8 ccm Traubensaft	3	Diurese in ccm	9,8	8	8	7	7
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	0,0	0,6	0,5	0,4	2,5

7. Zitronensaft.

Dieser Fruchtsaft verhielt sich ganz anders als die vorher erwähnten Früchte und Obstsäfte, bei denen mit Ausnahme des Heidelbeersaftes immer zumindest eine gewisse Schutzwirkung gegen das Phloridzin zu sehen war, auch wenn die Ketonkörper nicht vollständig aus dem Harn verschwanden. Der Zitronensaft war der einzige Fruchtsaft, bei dem wir eine rapide Verschlechterung der Phloridzintiere beobachteten. Mit Rücksicht hierauf wurde der in Tabelle XII wiedergegebene Versuch nur 5 Tage lang durchgeführt.

Tabelle XII.

Beginn des	Zulage	Zahl der		3.	4.	5. Tag
13. IV. 37	4 ccm Zitronensaft	3	Diurese in ccm	13,2	8,2	3,6*)
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	19,5	30,2	4,1*)

*) 1 Tier tot.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, war die Ketonurie auffallend stark, die Diurese zunehmend schlechter. Der Urin war stark blutig gefärbt. Ein Tier ging am 5. Tag zugrunde, ein weiteres noch am 2. Tag nach Beendigung des Versuches; das überlebende Tier erholte sich nur sehr langsam.

Über den Grund der Verschlechterung der Versuchstiere unter dem Einfluß von Zitronensaft können wir uns indessen kein klares Bild machen. Wir haben versucht, ob Zitronensaft vielleicht zu einer Vermehrung der Ketonkörper führt. Zu diesem Zweck haben wir, nachdem ein vorhergehender Versuch mit Zitronensaft ungewöhnlich hohe Gesamtazetonkörperwerte aufwies, mit halber Phloridzindosis gearbeitet, die über langen Zeitraum eine annähernd gleichmäßige Ketonurie lieferte (s. o.).

Wir bestimmten zunächst 4 Tage lang die Gesamtazetonkörperausscheidung ohne jede Zulage, dann an weiteren 5 Tagen unter Einwirkung von 4 ccm Zitronensaft, und fanden einen Anstieg der Gesamtazetonkörper (s. Tab. XIII).

Tabelle XIII.

Beginn des Versuchs	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12. Tag
			4 ccm Zitronensaft									
3. V. 37	3	Diurese in ccm	17,0	17,4	16,9	14,1	15,0	13,7	14,2*)	9,4	12,0	11,2
„	„	Ges.-Az.K. in mg	16,0	1,8	1,1	3,1	1,0	0,9	3,6	7,4	0,7	2,4

*) 1 Tier abends tot.

Aus einem früheren Versuch mit 2 Tieren geht noch deutlicher hervor, daß die verschlechternde Wirkung des Zitronensaftes anscheinend auf einer verstärkten Ketonkörperbildung beruht. Tab. XIV gibt einen Ausschnitt aus diesem Versuch.

Tabelle XIV.

Beginn des Versuchs	Zahl der Tiere		17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28. Tag
			4 ccm Zitronensaft											
30. III. 37	2	Diurese in ccm	4,8	6,1	11	9,3	12	10	6,5	6,3	11	10,9	9,2	10
„	„	Ges.-Az.K. in mg	1,2	0,0	0,3	3,4	0,2	0,4	9,4	1,8	9,8	4,2	16,1	0,9

Von Gemüsen wurden Karotten, ferner Preßsäfte von Sauerkraut, Spinat, Kopfsalat und Rhabarber untersucht.

Tabelle XV.

Beginn des Versuchs	Unters.-stoffe	Zahl der Tiere		3.	4.	5.	6.	7. Tag
17. II. 37	4 g Karotten	3	Diurese in ccm	7	11,9	12,3	10,1	7,5
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	1,8	1,1	2,4	16,7	7,6
17. II. 37	8 g Karotten	3	Diurese in ccm	5,9	15,2	10,7	16,3	10,7
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	1,4	1,9	0,4	9,5	2,8
17. IV. 37	8 ccm Sauerkraut-saft	3	Diurese in ccm	12,2	9,4	7,8	8,9	9,2
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	13,8	2,5	3,3	6,2	17,5
23. IV. 37	16 ccm Sauerkraut-saft	3	Diurese in ccm	21,5	16,2	17,9	19	16,5
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	6,0	14,8	8,3	9,7	10,9
10. IV. 37	8 ccm Spinat-saft	3	Diurese in ccm	9,6	3,4	2,7		
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	22,4	6,1	1,3		
15. IV. 37	8 ccm Kopfsalat-saft	3	Diurese in ccm	12,6	10,2	12,9	11,9	12,3
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	7,0	9,5	10,0	2,3	11,6
3. V. 37	8 ccm Rhabarber-saft	3	Diurese in ccm	11,0	10,4	9,5	11,1	10,7
„	„	„	Ges.-Az.K. in mg	13,6	20,7	3,0	4,2	11,0

Der Sauerkrautsaft machte uns bei einer Dosis von 8 ccm zunächst eine gewisse Hoffnung, da zwar ein Tier zugrunde ging, die beiden anderen aber am Schluß des Versuchs nicht schlecht aussahen. Bei höherer Dosis (16 ccm), die in 3 Portionen gegeben wurde, machte sich jedoch die abführende Wirkung des Sauerkrautsaftes bemerkbar. Die antiazidotische Wirkung des Sauerkrautsaftes kann daher mit unserer Methode nicht testiert werden.

Spinatsaft hat sicher keine antiketogene Wirkung. Der Allgemeinzustand der Tiere war äußerst schlecht; am 5. Tage mußte der Versuch abgebrochen werden, da zwei Tiere bereits eingegangen waren. Gerade dieser Versuch zeigte ganz charakteristisch eine stetige Verminderung der Diurese und Ketonurie, wie wir es eingangs als besonders kennzeichnend für den verschlechterten Allgemeinzustand skizziert haben.

Bei den Karotten ist eine gewisse Wirkung nicht zu verkennen, wenigstens in den ersten Tagen. Am 6. Versuchstage erfolgt jedoch in beiden Versuchen eine stärkere Ketonkörperausscheidung — bei 8 g Karotten weniger als bei 4 g — die auch in anderen Versuchen, die hier nicht erwähnt werden sollen, beobachtet wurde. Der Zustand der Tiere verschlechterte sich während des Versuchs, wenn auch in geringem Maße.

Kopfsalat und Rhabarber sind sicher unwirksam. Besonders bei Rharbarber wurden hohe Ketonkörperwerte beobachtet, obwohl auch bei diesen Säften nicht die katastrophale Wirkung des Zitronensaftes zur Beobachtung kam. Dabei sahen die Versuchstiere wesentlich besser aus als die Phloridzintiere (s. Tab. I).

Übersicht.

Untersuchte Substanz	Antiazidotisch wirksame Menge	Kohlehydratgehalt in % nach Wehmer[25])	nach Tab.Biol.[26])
Traubenzucker	2 g	—	—
Äpfel	8 g	11—14	14
Bananen	4 g	19, 14	23
Birnensaft	12 ccm	7—13	14
Heidelbeersaft	unwirksam	4,4— 7,8	12
Apfelsinensaft	unwirksam	4,7—15,4	14
Traubensaft	8 ccm	3—15	18
Zitronensaft	unwirksam	1—2	9
Sauerkrautsaft	? (s. Text)	?	?
Spinatsaft	unwirksam	0,1	2
Kopfsalatsaft	unwirksam	0,1	2
Rhabarbersaft	unwirksam	?	?
Karotten	8 g ?	6,4	9

[25]) Wehmer, C., Die Pflanzenstoffe, 2. Aufl., Jena 1929/31.
[26]) Tabulae Biologicae. Herausgeg. v. C. Oppenheimer u. L. Pincussen. Bd. III. S. 562. 1926.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Methode beschrieben zur Erzielung einer gleichmäßigen Ketonurie bei der weißen Ratte.
2. Mit dieser Methode wird die wirksame antiketone Dosis des Traubenzuckers bestimmt. Sie liegt zwischen 1,0 und 2,0 g.
3. Von den untersuchten Früchten und Gemüsen sind nur Äpfel, Bananen, Birnen und Trauben sicher wirksam. Fraglich ist die Wirkung bei den Karotten, Heidelbeeren, Apfelsinen, Sauerkraut; Spinat, Kopfsalat und Rhabarber sind unwirksam. Zitronen verstärken die Ketonurie.
4. Die Wirkung von Äpfeln, Bananen, Birnen, Heidelbeeren, Apfelsinen und Trauben geht nicht parallel mit dem Gehalt an Kohlehydraten.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen,

Herrn Professor Dr. F. Eichholtz

für die gütige Überlassung des Themas meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Weiterhin gilt an dieser Stelle mein Dank auch

Herrn Dr. E. Hoen

für seine freundlichen Ratschläge zur Durchführung meiner Arbeit.

Lebenslauf.

Als Tochter des Ingenieurs Carl Beyler wurde ich am 25. Mai 1911 zu Altrip am Rhein geboren. Nach 4 Jahren Volksschule besuchte ich das Liselotte-Realgymnasium in Mannheim, wo ich Ostern 1931 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend ließ ich mich an der Universität Heidelberg immatrikulieren, wo ich in 5 vorklinischen und 4 klinischen Semestern dem Studium der Medizin oblag. Die restlichen 2 klinischen Semester studierte ich an der Universität Berlin. Im Herbst 1936 bestand ich in Heidelberg das Medizinische Staatsexamen.